

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 293 816 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 239/96

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 340 041 8

(22) 24. 04. 90

(44) 12. 09. 91

(71) siehe (73)

(72) Leistner, Siegfried, Doz. Dr. sc. nat.; Siegling, Angela, Dipl.-Lehrer; Strohscheidt, Thomas; Drößler, Karl, Doz. Dr. sc. nat.; Faust, Gottfried, Dr. rer. nat., DE

(73) Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Wilhelm-Pieck-Straße 35, O - 8122 Radebeul, DE

(74) siehe (73)

(54) Verfahren zur Herstellung von 3-(Alkylthioalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin

(55) biologisch aktive Substanzen; immunmodulierend wirksame Verbindungen; Ausgangsprodukte für Wirkstoffe; Zwischenstoffe für die chemische und pharmazeutische Industrie; potentielle Immunmodulatoren; Thioether;

2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazoline;

3-(Alkylthioalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazoline

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-(Alkylthioalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin

der allgemeinen Formel I, wobei

$R^1 = H, 6-CH_3, 6-Cl, 6-Br, 6,7-(OCH_3)_2$

$R^2 = H, CH_3$;

$R^3 = \text{Alkyl}, C_1-C_{12}$, unsubstituiert oder substituiert Benzyl bzw.

Phenacyl, Allyl, Hydroxyalkyl, Cyanmethyl und

$n = 1$ oder 2 entspricht.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt einerseits durch Umsetzung von

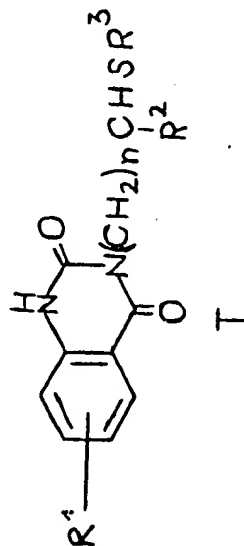
3-(ω -Mercaptoalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin mit Alkylhalogeniden oder von

3-(ω -Haloalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin mit Alkylmercaptanen, andererseits durch Umsetzung von

2,3-Dihydro-5-oxo-oxazolo[2,3-b]- bzw.

3,4-Dihydro-6-oxo-2H-[1,3]-oxazino[2,3-b]chinazolin mit Alkylmercaptanen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können

als potentielle Immunmodulatoren Bedeutung erlangen. Formel I



Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 3-(Alkylthioalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolinen der allgemeinen Formel I, wobei

$R^1 = H, 6-CH_3, 6-Cl, 6-Br, 6,7-(OCH_3)_2;$

$R^2 = H, CH_3;$

$R^3 = \text{Alkyl, } C_1-C_{12}, \text{ unsubstituiert oder substituiert Benzyl bzw. Phenacyl, Allyl, Hydroxyalkyl, Cyanmethyl und}$

$n = 1 \text{ oder } 2 \text{ entspricht,}$

dadurch gekennzeichnet, daß 3-(ω -Mercaptoalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3 der allgemeinen Formel II, wobei R^1, R^2 und n die oben genannten Bedeutungen aufweisen, mit Alkylhalogeniden der allgemeinen Formel $R^3 \text{ Hal}$, wobei R^3 die oben genannten Bedeutungen besitzt und Hal Br oder Cl bedeutet, in wäßrig-alkanolischer, C_1-C_3 , Lösung in Gegenwart von Alkalilauge und/oder alkanolischer Lösung in Anwesenheit von Alkalialkanolaten umgesetzt werden oder daß 3-(ω -Chlor- oder Bromalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazoline der allgemeinen Formel III, wobei $R^4 \text{ Br oder Cl}$ bedeutet und R^1, R^2 und n die oben genannten Bedeutungen aufweisen, mit Alkylmercaptanen der allgemeinen Formel $R^3 \text{ SH}$, wobei R^3 den oben genannten Bedeutungen entspricht, in wäßrig-alkanolischer, C_1-C_3 , Lösung in Gegenwart von Alkalilauge und/oder alkanolischer Lösung in Anwesenheit von Alkalialkanolaten umgesetzt werden oder daß 2,3-Dihydro-5-oxo-oxazolo/2,3-b/- bzw. 3,4-Dihydro-6-oxo-2H-/1,3/-oxazino/2,3-b/-chinazoline der allgemeinen Formel IV, wobei R^1 und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Alkylmercaptanen der allgemeinen Formel $R^3 \text{ SH}$, wobei R^3 die oben genannten Bedeutungen aufweist, in wäßrig-alkanolischer, C_1-C_3 , Lösung in Gegenwart von Alkalilauge und/oder alkanolischer Lösung in Anwesenheit von Alkalialkanolaten bei Raumtemperatur oder unter rückfließendem Erhitzen zur Reaktion gebracht werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-(Alkylthioalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolinen der allgemeinen Formel I. Derartige Verbindungen können als biologisch aktive Verbindungen Bedeutung als Pharmaka erlangen oder zu deren Herstellung verwendet werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bislang weder in der Patent- noch in der Fachliteratur aufgeführt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, 3-(Alkylthioalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazoline auf einfache Weise in hoher Ausbeute herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, technisch anwendbare Synthesewege zur Herstellung von 3-(Alkylthioalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolinen der allgemeinen Formel I aufzufinden.

Die Aufgabe der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei

$R^1 = H, 6-CH_3, 6-Cl, 6-Br, 6,7-(OCH_3)_2;$

$R^2 = H, CH_3;$

$R^3 = \text{Alkyl, } C_1-C_{12}, \text{ unsubstituiert oder substituiert Benzyl bzw. Phenacyl, Allyl, Hydroxyalkyl, Cyanmethyl und}$

$n = 1 \text{ oder } 2 \text{ entspricht,}$

wird dadurch gelöst,

daß nach einer ersten Ausführungsform der Erfindung

a) 3-(ω -Mercaptoalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazoline der allgemeinen Formel II, wobei R^1, R^2 und n die oben genannten Bedeutungen aufweisen, mit Alkylhalogeniden der allgemeinen Formel $R^3 \text{ Hal}$, wobei R^3 die oben genannten Bedeutungen besitzt und Hal Br oder Cl bedeutet, in wäßrig-alkanolischer, C_1-C_3 , Lösung in Gegenwart von Alkalilauge und/oder alkanolischer Lösung in Anwesenheit von Alkalialkanolaten umgesetzt werden,

daß nach einer zweiten Ausführungsform der Erfindung

b) 3-(ω-Chlor- oder Bromalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazoline der allgemeinen Formel III, wobei R⁴ Br oder Cl bedeutet und R¹, R² und n die oben genannten Bedeutungen aufweisen, mit Alkylmercaptanen der allgemeinen Formel R³ SH, wobei R³ den oben aufgeführten Bedeutungen entspricht, in wäßrig-alkanolischer, C₁-C₃, Lösung in Gegenwart von Alkalilauge und/oder alkanolischer Lösung in Anwesenheit von Alkalialkanolaten umgesetzt werden,

daß nach einer dritten Ausführungsform der Erfindung

c) 2,3-Dihydro-5-oxo-oxazolo/2,3-b/- bzw. 3,4-Dihydro-6-oxo-2H-/1,3/-oxazino/2,3-b/-chinazoline der allgemeinen Formel IV, wobei R¹ und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Alkylmercaptanen der allgemeinen Formel R³ SH, wobei R³ die oben genannten Bedeutungen aufweist, in wäßrig-alkanolischer, C₁-C₃, Lösung in Gegenwart von Alkalilauge und/oder alkanolischer Lösung in Anwesenheit von Alkalialkanolaten bei Raumtemperatur oder unter rückfließendem Erhitzen zur Reaktion gebracht werden.

Die Herstellung der eingesetzten Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II, III und IV erfolgt, sofern nicht literaturbekannt, in Anlehnung an bekannte Darstellungsverfahren analoger Verbindungen.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an 4 Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Beispiel 1

/2-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)ethyl/-(3-chlorbenzyl)-sulfan; I; R¹, R² = H, R³ = 3-Cl-C₆H₄CH₂, n = 1
8,8 g 3-(2-Mercaptoethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin (II; R¹, R² = H, n = 1; Schmb.: 194-196°C [n-Propanol]) werden in 30 ml Methanol suspendiert, durch Zugabe von 22 ml NaOH (2 mol/l) unter leichtem Erwärmen gelöst und nach Erkalten von wenig Ungelöstem filtriert. Das Filtrat wird langsam unter Rühren zu 6,2 ml 3-Chlorbenzylchlorid gegeben und der Reaktionsansatz nach vierstündigem Rühren 3 Tage in einem verschlossenen Gefäß bei Raumtemperatur aufbewahrt. Der gebildete Niederschlag, wie auch der nach Ansäuern mit verdünnter HCl erhaltene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus n-Propanol umkristallisiert.
Schmb.: 157-161°C, Ausbeute: 91%

Beispiel 2

/1-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-prop-2-yl/-(4-cyanbenzyl)-sulfan; I; R¹ = H, R² = CH₃, R³ = 4-CN-C₆H₄CH₂, n = 1
1,18 g 3-(2-Mercaptopropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin (II; R¹ = H, R² = CH₃, n = 1; Schmb.: 195°C [Ethanol]) werden in 30 ml abs. Ethanol suspendiert, durch Zugabe von 0,12 g Natrium unter leichtem Erwärmen gelöst und von wenig Ungelöstem filtriert. Das Filtrat wird mit in 20 ml abs. Ethanol gelösten 1,0 g 4-Cyanbenzylbromid versetzt und einen Tag bei Raumtemperatur im verschlossenen Gefäß aufbewahrt. Der erhaltene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 50%igem Ethanol umkristallisiert.
Schmb.: 196-197°C, Ausbeute: 76%

Beispiel 3

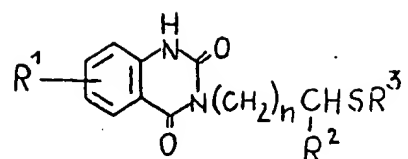
/2-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)ethyl/-(2-hydroxyethyl)-sulfan; I; R¹, R² = H, R³ = HOCH₂CH₂, n = 1
0,4 g 3-(2-Chlorethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin (II; R¹, R² = H, n = 1; Schmb.: 194-196°C [Methanol]) werden in 15 ml abs. Ethanol gelöst und mit einer aus 0,48 ml Mercaptoethanol, 0,092 mg Natrium und 4 ml abs. Ethanol gefertigten Thiolatlösung unter Rühren versetzt und 5 h rückfließend erhitzt. Anschließend wird nach dem Erkalten der Reaktionszeit mit verdünnter HCl angesäuert und der anfallende Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert.
Schmb.: 143-144°C, Ausbeute: 52%

Beispiel 4

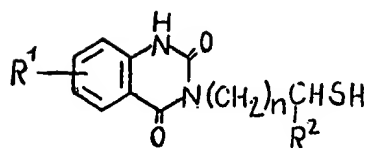
/2-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)ethyl/-benzylsulfan; I; R¹, R² = H, R³ = C₆H₅CH₂, n = 1
0,3 g 2,3-Dihydro-5-oxo-oxazolo/2,3-b/-chinazolin (IV; R¹ = H, n = 1; Schmb.: 166-168°C [Ethanol]) werden in 12 ml abs. Ethanol gelöst und mit einer aus 0,2 g Benzylmercaptan, 0,035 g Natrium und 2 ml abs. Ethanol bereiteten Thiolatlösung unter Rühren versetzt. Der Reaktionsansatz wird 30 min auf siedendem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verdünnter HCl angesäuert und der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 50%igem Ethanol umkristallisiert.
Schmb.: 148-152°C, Ausbeute: 85%

Zusätzlich wurden noch folgende 3-(Alkylthioalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazoline der allgemeinen Formel I dargestellt:

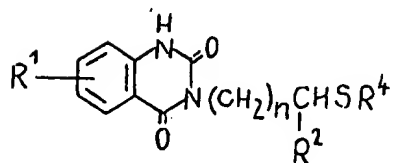
	n	R ¹	R ²	R ³	analog Beispiel	Schmb. (umkrist. aus)	Ausbeute (%)
1.	1	-H	-H	-CH ₃	1	196-198°C (EtOH/H ₂ O)	76
					4		51
2.	1	-H	-H	-C ₆ H ₅	1	163-164°C (EtOH)	72
					4		52
3.	1	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₄ OH	1	187-189°C (H ₂ O)	66
4.	2	-H	-H	-C ₃ H ₇ OH	1	145-147°C (H ₂ O)	74
5.	1	-H	-H	-C ₃ H ₇ OH	2	128-130°C (EtOH/H ₂ O)	40
6.	1	-H	-CH ₃	-C ₃ H ₇ OH	2	117-119°C (EtOH/H ₂ O)	35
7.	1	-H	-H	-CH ₂ CHOHCH ₂ OH	4	139-140°C (H ₂ O)	47
8.	1	-H	-H	-CH ₂ CN	2	159-160°C (Toluen)	40
9.	1	-H	-H	-CH ₂ COC ₆ H ₅	1	181-183°C (EtOH)	59
10.	1	-H	-H	-CH ₂ C ₆ H ₄ -4-F	2	188-189°C (EtOH/H ₂ O)	76



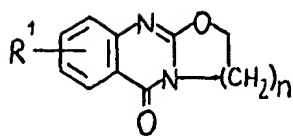
I



II



III



IV

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 293 817 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 239/96

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 340 042 6

(22) 24. 04. 90

(44) 12. 09. 91

(71) siehe (73)

(72) Siegling, Angela, Dipl.-Biol.; Leistner, Siegfried, Doz. Dr. sc. nat.; Strohscheidt, Thomas; Schimke, Rainer, Dr.; Heidenreich, Maren, Dipl.-Biol.; Laban, Günther, Dr. rer. nat., DE

(73) Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Wilhelm-Fieck-Straße 35, O - 8122 Radebeul, DE

(74) siehe (73)

(54) Verfahren zur Herstellung von (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-alkylthioalkansäuren und deren Alkylester

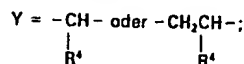
(55) biologisch aktive Substanzen; immunmodulierend wirksame Verbindungen; Ausgangsprodukte für Wirkstoffe; Zwischenstoffe für die chemische und pharmazeutische Industrie; potentielle Immunmodulatoren; Thioether;

2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazoline;

(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-alkylthioalkansäuren;

(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-alkylthioalkansäurealkylester

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-alkylthioalkansäuren und deren Alkylester der allgemeinen Formel I, wobei



$R^1 = H, 6-CH_3, 6-Cl, 6-Br, 6,7-(OCH_3)_2;$

$R^2 = H, CH_3;$

$R^3 = H, \text{ Alkyl}, C_1-C_3;$

$R^4 = H, \text{ Alkyl}, C_1-C_6 \text{ und}$

$n = 1 \text{ oder } 2 \text{ entspricht.}$

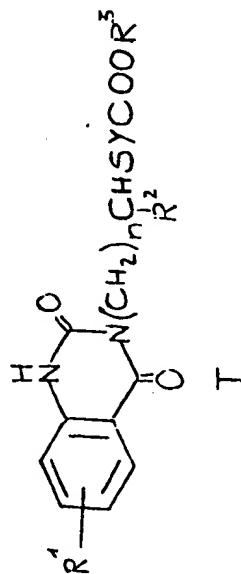
Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt einerseits durch Umsetzung von

3-(ω -Mercaptoalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolinen mit Haloalkansäuren bzw. deren Alkylestern oder von

3-(ω -Haloalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolinen mit Mercaptoalkansäuren bzw. deren Alkylestern, andererseits durch Umsetzung von 2,3-Dihydro-5-oxo-oxazolo[2,3-b]- bzw.

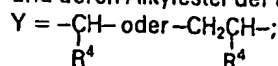
3,4-Dihydro-6-oxo-2H-[1,3]-oxazino[2,3-b]chinazolinen mit Mercaptoalkansäuren bzw. deren Alkylestern. Die Herstellung von Alkansäuren der allgemeinen Formel I, wobei Y, R^1 , R^2 , R^4 und n die oben genannten Bedeutungen besitzen und R^3 H entspricht, erfolgt weiterhin durch Hydrolyse der analogen Alkansäureester der allgemeinen Formel I, wobei R^3 Alkyl, C_1-C_3 , bedeutet.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können als potentielle Immunmodulatoren Bedeutung erlangen. Formel I



Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-alkylthioalkansäuren und deren Alkylester der allgemeinen Formel I, wobei



$\text{R}^1 = \text{H}, 6\text{-CH}_3, 6\text{-Cl}, 6\text{-Br}, 6,7\text{-(OCH}_3)_2$;

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3$;

$\text{R}^3 = \text{H}, \text{Alkyl}, \text{C}_1\text{-C}_3$;

$\text{R}^4 = \text{H}, \text{Alkyl}, \text{C}_1\text{-C}_6$, und

$n = 1$ oder 2 entspricht,

dadurch gekennzeichnet, daß

- nach einer ersten Ausführungsform der Erfindung 3-(Mercaptoalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazoline der allgemeinen Formel II, wobei R^1 , R^2 und n die oben genannten Bedeutungen aufweisen, mit Haloalkansäuren bzw. deren Alkylestern der allgemeinen Formel HalYCOOR^3 , wobei Y und R^3 die oben aufgeführten Bedeutungen besitzen und Hal Br oder Cl bedeutet, umgesetzt werden;
 - nach einer zweiten Ausführungsform der Erfindung 3-(Chlor- oder Bromalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazoline der allgemeinen Formel III, wobei R^5 Br oder Cl bedeutet und R^1 , R^2 und n die oben genannten Bedeutungen aufweisen, mit Mercaptoalkansäuren bzw. deren Alkylestern der allgemeinen Formel HSYCOOR^3 , wobei Y und R^3 den oben genannten Bedeutungen entspricht, umgesetzt werden;
 - nach einer dritten Ausführungsform der Erfindung 2,3-Dihydro-5-oxo-oxazolo[2,3-b]- bzw. 3,4-Dihydro-6-oxo-2H[1,3]oxazino[2,3-b]chinazoline der allgemeinen Formel IV, wobei R^1 und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Mercaptoalkansäuren bzw. deren Alkylestern der allgemeinen Formel HSYCOOR^3 , wobei Y und R^3 den oben genannten Bedeutungen entspricht, zur Reaktion gebracht werden;
 - nach einer vierten Ausführungsform der Erfindung (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-alkylthio-alkansäurealkylester der allgemeinen Formel I, wobei Y , R^1 , R^2 , R^4 und n die oben genannten Bedeutungen besitzen und R^3 Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$, bedeutet, durch Erhitzen in alkanolischer, $\text{C}_1\text{-C}_3$, oder alkanolisch-wäßriger Alkalilauge, vorzugsweise Natronlauge, in die (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-alkansäuren der allgemeinen Formel I, wobei Y , R^1 , R^2 , R^4 und n die oben genannten Bedeutungen haben und R^3 einem H-Atom entspricht, übergeführt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzungen nach der ersten, zweiten und dritten Ausführungsform der Erfindung in wäßrig-alkanolischer, $\text{C}_1\text{-C}_3$, Lösung in Gegenwart von Alkalilauge und/oder alkanolischer Lösung in Anwesenheit von Alkalialkanolaten bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls durch Erhitzen unter rückfließenden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-alkylthioalkansäuren und deren Alkylestern der allgemeinen Formel I. Derartige Verbindungen können als biologisch aktive Verbindungen Bedeutung als Pharmaka erlangen oder zu deren Herstellung verwendet werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

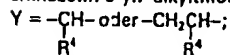
Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bislang weder in der Patent- noch in der Fachliteratur aufgeführt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)-alkylthioalkansäuren bzw. deren Alkylester in hoher Ausbeute herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, technisch anwendbare Synthesewege zur Herstellung von (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-alkylthioalkansäuren bzw. deren Alkylestern der allgemeinen Formel I, wobei



$\text{R}^1 = \text{H}, 6\text{-CH}_3, 6\text{-Cl}, 6\text{-Br}, 6,7\text{-(OCH}_3)_2$;

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3$;

$\text{R}^3 = \text{H}, \text{Alkyl}, \text{C}_1\text{-C}_3$;

$\text{R}^4 = \text{H}, \text{Alkyl}, \text{C}_1\text{-C}_8$, und

$n = 1$ oder 2 entspricht, aufzufinden.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe in einer ersten Ausführungsform dadurch gelöst, daß 3-(Mercaptoalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazoline der allgemeinen Formel II, wobei R^1 , R^2 und n die oben genannten Bedeutungen aufweisen, mit Haloalkansäuren bzw. deren Alkylestern der allgemeinen Formel HalYCOOR^3 , wobei Y und R^3 die oben aufgeführten Bedeutungen besitzen, und Hal Br oder Cl bedeutet, umgesetzt werden.

In einer zweiten Ausführungsform der Erfindung werden 3-(Chlor- oder Bromalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazoline der allgemeinen Formel III, wobei R^1 , R^2 und n die oben genannten Bedeutungen aufweisen, mit Mercaptoalkansäuren bzw. deren Alkylestern der allgemeinen Formel HSYCOOR^3 , wobei Y und R^3 den oben aufgeführten Bedeutungen entspricht, umgesetzt.

In einer dritten Ausführungsform der Erfindung werden 2,3-Dihydro-5-oxo-oxazolo[2,3-b]- bzw. 3,4-Dihydro-6-oxo-2H[1,3]oxazino[2,3-b]chinazoline der allgemeinen Formel IV, wobei R^1 und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Mercaptoalkansäuren bzw. deren Alkylestern der allgemeinen Formel HSYCOOR^3 , wobei Y und R^3 den oben genannten Bedeutungen entspricht, zur Reaktion gebracht.

Die Umsetzungen nach der ersten, zweiten und dritten Ausführungsform der Erfindung werden in wäßrig-alkanolischer, $\text{C}_1\text{-C}_3$, Lösung in Gegenwart von Alkalilauge und/oder alkanolischer Lösung in Anwesenheit von Alkali-alkanolaten bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls unter rückfließendem Erhitzen durchgeführt.

In einer vierten Ausführungsform der Erfindung werden (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-alkylthioalkansäurealkylester der allgemeinen Formel I, wobei Y , R^1 , R^2 , R^4 und n die oben genannten Bedeutungen besitzen und R^3 Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$, bedeutet, durch Erhitzen in alkanolischer, $\text{C}_1\text{-C}_3$, oder alkanolisch-wäßriger Alkalilauge, vorzugsweise Natronlauge, in die (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-alkansäuren der allgemeinen Formel I, wobei Y , R^1 , R^2 , R^4 und n die oben genannten Bedeutungen haben und R^3 einem H-Atom entspricht, übergeführt.

Die Herstellung der eingesetzten Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II, III und IV erfolgt, sofern nicht literaturbekannt, in Anlehnung an bekannter Darstellungsverfahren analoger Verbindungen.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an 5 Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Beispiel 1

β -(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-propylthio)propionsäureethylester; I; $\text{Y} = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $n = 1$

0,55 g 3-(2-Mercaptopropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin (II; $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $n = 1$; Schmb.: 195°C [Ethanol]) werden in 10 ml abs. Ethanol suspendiert, durch Zugabe von 0,06 g Natrium gelöst und nach dem Erkalten von wenig Ungelöstem filtriert. Das Filtrat wird mit 0,5 g 3-Brompropionsäureethylester versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Gefäß aufbewahrt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 50%igem Ethanol umkristallisiert.

Schmb.: 158–160°C, Ausbeute: 95%

Beispiel 2

α -(3-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-propylthio)propionsäure; I; $\text{Y} = \text{CH}(\text{CH}_3)$; R^1 , R^2 , $\text{R}^3 = \text{H}$, $n = 2$

0,47 g 3-(3-Mercaptopropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin (II; R^1 , $\text{R}^2 = \text{H}$, $n = 2$; Schmb.: 165–167°C [n-Propanol]) werden in 4 ml Wasser suspendiert und durch Zugabe von 1 ml NaOH (3 mol/l) gelöst und von wenig Ungelöstem filtriert. Das Filtrat wird mit 0,41 g α -Brompropionsäure in 5 ml Ethanol gelöst, versetzt und mit 1,5 ml NaOH (1 mol/l) abgepuffert. Nach 20 h Aufbewahrung bei Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz mit verdünnter HCl angesäuert, der anfallende Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und 2 h bei Raumtemperatur in 5%iger NaHCO_3 -Lösung gerührt. Anschließend wird filtriert und das Filtrat mit verdünnter HCl angesäuert. Der erhaltene Niederschlag wird aus Wasser umkristallisiert.

Schmb.: 141–143°C, Ausbeute: 70%

Beispiel 3

3-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-propylthioessigsäure; I; $\text{Y} = \text{CH}_2$; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $n = 2$

0,48 g 3-(3-Chlorpropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin (III; R^1 , $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$, $n = 2$; Schmb.: 174–176°C [n-Propanol]) werden in 30 ml abs. Ethanol gelöst, mit 0,5 g Natrium und 1,85 g Thioglycolsäure versetzt. Der Reaktionsansatz wird 7 Tage bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Gefäß aufbewahrt und nachfolgend mit verdünnter HCl angesäuert, der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und 2 h bei Raumtemperatur in 5%iger NaHCO_3 -Lösung gerührt. Nach dem Filtrieren wird das Filtrat mit verdünnter HCl angesäuert und der anfallende Niederschlag abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Schmp.: 151–153°C, Ausbeute: 48%

Beispiel 4

2-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)ethylthioessigsäuremethylester; I; $Y = CH_2$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$, $n = 1$
 0,28 g 2,3-Dihydro-5-oxo-oxazolo[2,3-b]-chinazolin (IV; $R^1 = H$, $n = 1$; Schmb.: 166–168°C [Ethanol]) werden in
 10 ml abs. Methanol gelöst und mit einer aus 0,18 g Thioglycolsäuremethylester, 0,035 g Natrium und 2 ml abs. Methanol
 bereiteten Thiolatlösung unter Rühren versetzt. Der Reaktionsansatz wird 6 h auf siedendem Wasserbad erhitzt, nach dem
 Abkühlen mit verdünnter HCl angesäuert und der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 50%igem
 Methanol umkristallisiert.
 Schmb.: 122–124°C, Ausbeute: 40%

Beispiel 5

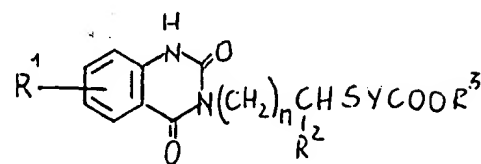
[2-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)propylthio]propionsäure; I; $Y = C_2H_4$, $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $n = 1$
 0,55 g [2-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)propylthio]propionsäureethylester (I; $Y = C_2H_4$, $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$,
 $R^3 = C_2H_5$, $n = 1$; Schmb.: 158–160°C [50%iges Ethanol]), 4,5 ml NaOH (1 mol/l) und 4,5 ml Wasser werden 3 h unter Rückfluß
 erhitzt, nach dem Abkühlen mit verdünnter HCl angesäuert und mit 30 ml Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wird
 abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Zur Reinigung wird der Niederschlag 2 h bei Raumtemperatur in 5%iger
 $NaHCO_3$ -Lösung gerührt, filtriert und das Filtrat mit verdünnter HCl angesäuert. Der anfallende Niederschlag wird aus Wasser
 umkristallisiert.
 Schmb.: 194–196°C, Ausbeute: 70%

Zusätzlich wurden noch folgende (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-3-yl)-alkylthioalkansäuren und deren Alkylester der
 allgemeinen Formel I dargestellt:

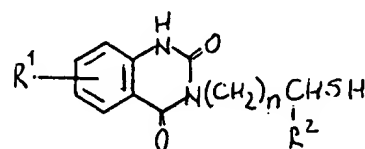
	n	Y	R ¹	R ²	R ³	analog Beispiel	Schmb. °C	(umkrist. aus)	Ausbeute (%)
1.	1	-CH ₂	-H	-H	-H	5	188–189	(EtOH/H ₂ O)	75
2.	1	-CH ₂	-H	-H	-C ₂ H ₅	1	108–110	(Toluen)	68
3.	1	-CH ₂	-H	-CH ₃	-H	5	204	(Methylglykol/H ₂ O)	70
4.	1	-CH ₂	-H	-CH ₃	-C ₂ H ₅	1	136	(Toluen/Benzin)	35
5.	1	-(CH(CH ₃))	-H	-H	-H	5	156–159	(Toluen)	80
6.	1	-CH(CH ₃)	-H	-H	-C ₂ H ₅	1	121–123	(Toluen/Benzin)	65
7.	1	-CH(C ₂ H ₅)	-H	-H	-H	2	147	(H ₂ O)	49
8.	1	-CH(C ₄ H ₉)	-H	-H	-H	2	143–145	(EtOH/H ₂ O)	37
9.	1	-C ₂ H ₄	-H	-H	-H	2	151–152	(EtOH)	78
10.	2	-CH ₂	-H	-H	-C ₂ H ₅	1	124–126	(MetOH)	78

293817

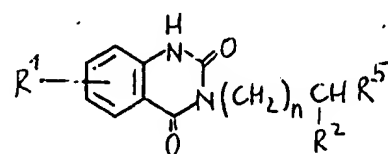
4



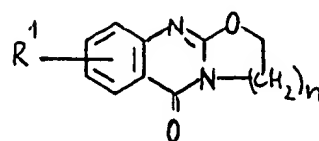
I



II



III



IV